

Über Reduktionen von quaternären Pyridiniumsalzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

Werner Manz
aus Horgen und Marthalen

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Zürich 1949
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27

Über Reduktionen von quaternären Pyridiniumsalzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich

von

Werner Manz

aus Horgen und Marthalen

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Zürich 1949
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Die vorliegende Arbeit wurde am Chemischen Institut der
Universität Zürich unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

ausgeführt.

Gern benütze ich die Gelegenheit um meinem hochverehrten
Lehrer für sein unermüdliches Interesse und sein grosses Wohl-
wollen recht herzlich zu danken.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	9
Die Codehydrasen I und II	10
Nicotinsäureamid — Pyridinsulfonsäureamid	13
Vitamine — Antivitamine	20
Einfluss der Substituenten auf die reversible Reduzierbarkeit	23
Konstitution der Dihydroverbindungen	28
Bedeutung der Dihydrostufe	31
Zweikernige Verbindungen	
mit einem und mit zwei Pyridinringen	31
Dreikernige Verbindungen mit zwei Pyridinringen	33
Die manometrische Reduktionsmethode nach O. Warburg	36
Experimenteller Teil:	
Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat	38
N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid	39
Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodäthylat	39
N-Aethyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid	39
N-Brom-tetracetyl-glucosido-pyridin-3-sulfonsäure-amid	40
Reduktion des N-Methyl-diphenylamin-jodmethylates	41
Versuch der Reduktion des	
2,4-Dimethyl-oxazol-jodmethylates	41
Reduktion des Pyridin-3-aldehyd-jodmethylates	42
Reduktion des Pyridin-3-aethylenglykolacetal-	
jodmethylates	42
N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolin	43
Reduktion des p-Phenanthrolin-di-jodmethylates	44
p-Phenanthrolin-monochloressigester	44
o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat	44
N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin	45
N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin	46
Literaturverzeichnis	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Bei der Aufklärung der Konstitution der Codehydrase I (Cozymase) durch *H. v. Euler*¹⁻⁶ und der Codehydrase II durch *O. Warburg*⁷⁻¹² wurde Nicotinsäureamid als Baustein gefunden. Auf Grund von Reduktionsversuchen wurde vermutet, dass das Nicotinsäureamid allein für die wasserstoffübertragende Wirkung verantwortlich sei. *P. Karrer* und Mitarbeiter¹³⁻¹⁶ haben diese Vermutung dann durch Modellversuche streng beweisen können. Diese waren der Anfang einer langen Reihe von Versuchen über die partielle und reversible Reduzierbarkeit von quaternären Pyridiniumsalzen.¹⁷⁻²²

Die vorliegende Arbeit bildet ein weiteres Glied in dieser Kette. Anlass dazu gab erstens die Theorie verschiedener Forscher,²³⁻²⁷ dass Nicotinsäureamid und Pyridin-3-sulfonsäureamid Antagonisten sind. Zweitens sollen Antivitamine nach den Theorien verschiedener Autoren²⁸⁻³⁴ die Vitamine aus ihrem Wirkungsverband mechanisch verdrängen können, eine Theorie, die allerdings nicht ganz ohne Widerspruch geblieben ist.^{25,35-38} Wir untersuchten nun, ob sich aus Pyridin-3-sulfonsäureamid-Derivaten auch reversible Reduktionsprodukte darstellen liessen, wie dies bei Nicotinsäureamid-Verbindungen der Fall war. Wie wir zeigen konnten, wäre es tatsächlich möglich, dass sich eine veränderte Codehydrase mit Pyridin-3-sulfonsäureamid als Wirkungsgruppe auch reversibel reduzieren liesse.

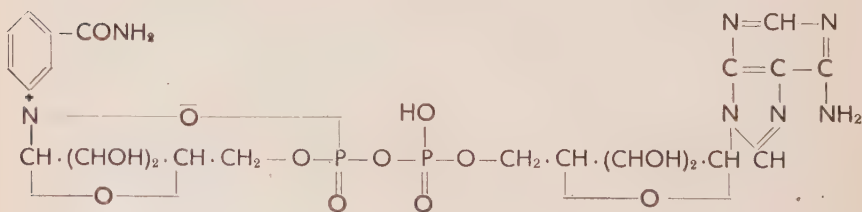
Im Anschluss daran prüften wir noch andere quaternäre Pyridiniumsalze auf ihre reversible Reduzierbarkeit. Bisher wurde diese Reduktionsmethode an unserem Institut nur an Verbindungen mit einem einfachen Pyridinring,¹⁵⁻²¹ oder dann an Derivaten mit zwei Pyridinringen,^{21,22} wie z. B. dem γ,γ' -Dipyridyldi-jodmethylat,²¹ oder an zweikernigen Verbindungen mit einem quaternären Pyridinstickstoff, wie z. B. dem Isochinolin-jodmethylat,⁴² angewendet. Wir haben diese Untersuchungen jetzt auf dreikernige Verbindungen mit zwei stickstoffhaltigen Ringen, nämlich auf die Phenanthroline, ausgedehnt.

DIE CODEHYDRASEN I UND II

Die Codehydrasen sind als Coenzyme im Tier- und Pflanzenreich ausserordentlich weit verbreitet. Schon frühzeitig wurde erkannt, dass sie zwei Funktionen ausüben, in erster Linie als Wasserstoffüberträger¹ und zweitens als Phosphatüberträger;² die letztere Eigenschaft interessiert uns aber in unserem Zusammenhang nicht. Sie sind unentbehrliche Teile einer grossen Reihe lebenswichtiger Dehydrasen, welche z. B. beim Kohlenhydratabbau mitwirken. Die Codehydrasen können sich mit bestimmten Proteinen verbinden, die in Hefe oder anderen Zellen vorkommen, wodurch die wasserstoffübertragenden Fermente entstehen.

Die Codehydrase I (Cozymase) ist eine Komponente des von *Harden und W. J. Young* im Jahre 1904 entdeckten Cofermentes der Gärung. Sie wurde von *H. v. Euler, Albers und Schenk*² aus Hefe isoliert.

Auf Grund von Arbeiten von *H. v. Euler und K. Myrbäck* galt die Cozymase bis 1933 als Adenin-Mononucleotid. Nachdem aber das Triphospho-Pyridin-Nucleotid (Codehydrase II) durch *O. Warburg* entdeckt worden war, wurde die Cozymase in Stockholm und in Dahlem einer Nachuntersuchung unterzogen. Nach ihrer Reindarstellung erwies es sich, dass die Cozymase ein Diphospho-Pyridin-Nucleotid ist. 1936 konnte die Pyridingruppe als Nicotinsäureamid erkannt werden. 1942 wurde durch *H. v. Euler, P. Karrer und Usteri*⁶ die Pentose der Cozymase als d-Ribose identifiziert. Als Ergebnis der Untersuchungen über den Bindungszustand der verschiedenen aufgefundenen Spaltstücke der Cozymase gelangte man schliesslich zu folgender Formulierung der Codehydrase I:



Der Mechanismus der Wasserstoffübertragung durch die Cozymase besteht darin, dass bei der alkoholischen Gärung und auch bei der Glycolyse die Oxydoreduktion durch die Koppelung zweier Cozymase-bedingter Dehydrasesysteme, eines Donator- und eines Acceptor-Systems, vermittelt wird.

Die Cozymase wirkt als prosthetische Gruppe von Apodehydrasen, indem sie Wasserstoff vom Substrat aufnimmt und dadurch in die Dihydrocozymase übergeht. Durch spezifische Uebertragung des Wasserstoffs auf das Flavinenzym (F) wird die hydrierte Cozymase wieder dehydriert.

Die enzymatische Dehydrierung von Kohlehydraten durch die Cozymase (Co) verläuft also wie folgt:



Dabei ist die Umesterung des Phosphorsäurerestes nicht berücksichtigt, da sie in diesem Zusammenhang nicht von Bedeutung ist.

Bevor *H. v. Euler* die Cozymase entdeckte, hatte schon *O. Warburg* ein anderes wasserstoffübertragendes Coferment aus Pferdeblutzellen isoliert.⁹ Nachdem *Euler*² in der Cozymase Adenin, Pentose, Phosphorsäure und Nicotinsäureamid nachgewiesen hatte, gelang es auch *O. Warburg*, in seinem Coferment dieselben Spaltstücke zu isolieren. Es hat also eine ähnliche Konstitution wie das Euler'sche Coferment, nur zeichnet sich das Warburg'sche Coferment durch grösseren Phosphorsäuregehalt aus. Das letztere, die Codehydrase II, erwies sich als ein Triphospho-Nucleotid.

Beide Codehydrasen sind also chemisch nahe verwandt und haben gleichartige Funktion. Sie kommen auch nebeneinander in zahlreichen Zellarten vor. Der geringe Unterschied im chemischen Bau bewirkt aber, dass sie sich in den meisten ihrer Wirkungen nicht vertreten können.

Die Cofermente bilden mit den Apofermenten zusammen das sog. Holoferment:



Jedes Holoferment ist ganz spezifisch auf ein bestimmtes Substrat eingestellt. Verbindet sich dasselbe Coferment mit verschiedenen Proteinen, so entstehen Enzyme, die sich in ihrer Wirkungsweise unterscheiden. So können sich nach *P. Karrer*⁴⁵ die beiden Codehydrasen mit verschiedenen Proteinen vereinigen, wobei Fermente gebildet werden, die eine ganze Reihe biologisch wichtiger Vorgänge katalysieren:

Die Codehydrase I ermöglicht folgende Reaktionen:



Ein Ferment mit der Codehydrase II katalysiert die Reaktion:

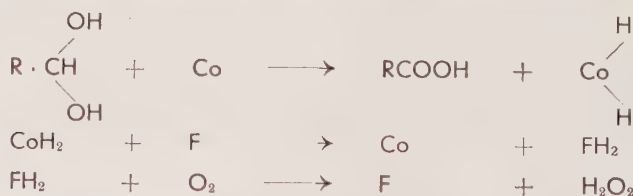


Beide Codehydrasen spielen eine Rolle bei den beiden Reaktionen:



Bei der Wasserstoffübertragung nimmt nach *O. Warburg* und Mitarbeitern ^{7,12} die Codehydrase II (Co) auch 2 Atome Wasserstoff auf, wenn sie bei Gegenwart von spezifischen Proteinen, den sog. Zwischenfermenten, mit Hexose-monophosphorsäure $[R \cdot CH(OH)_2]$ als Wasserstoffdonator reagiert. Das reduzierte Coferment ist nicht autoxydabel.¹⁰ Es gibt den aufgenommenen Wasserstoff weiter an das gelbe Oxydationsferment (F) (Lactoflavin-phosphorsäure + Protein). Das hydrierte gelbe Ferment ist aber autoxydabel und kann also schliesslich durch molekularen Sauerstoff dehydriert werden.

Der ganze Vorgang verläuft nach den folgenden Gleichungen und ist eine Oxydation, die durch zwei wasserstoffübertragende Fermente ermöglicht wird, die sich aber in ihrem Verhalten gegenüber molekularem Sauerstoff unterscheiden.



Bezüglich des Wasserstoffsuperoxyds ist zu bemerken, dass es nie nachgewiesen werden konnte, weil es offenbar sofort für Sekundärreaktionen verbraucht wird, wenn es überhaupt als Zwischenprodukt auftritt.

Schon *O. Warburg* und Mitarbeiter⁸ erkannten den Pyridinring des Nicotinsäureamids als den wasserstoffübertragenden Bestandteil der Codehydrase II. Bei der irreversiblen Hydrierung mit Platin und Wasserstoff nimmt er 6 Atome Wasserstoff auf, bei der reversiblen Hydrierung dagegen nur 2 Atome.

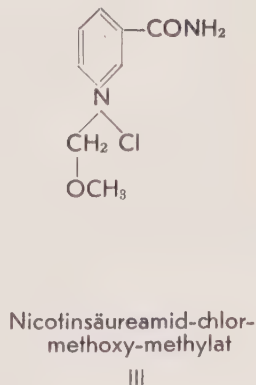
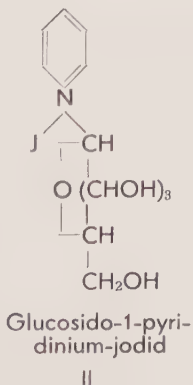
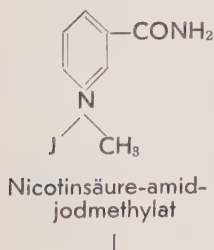
Nach den genannten Autoren gelangt man auch zum reversiblen Dihydro-coferment durch Reduktion der Codehydrase mit Natriumhyposulfit, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, in bicarbonatalkalischer Lösung. Diese Reduktionsmethode nach Warburg wird weiter unten näher beschrieben.

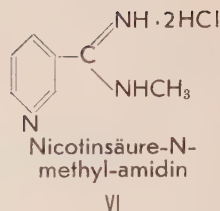
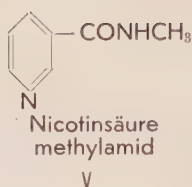
Auch *H. v. Euler*³ schloss auf Grund seiner Reduktionsversuche der Cozymase mit Natriumhyposulfit, dass sich die reversible Reduktion am Pyridinring vollziehen müsse. Reduzierte er bei einem p_{H} kleiner als 8, so zeigte sich allerdings ein wesentlicher Unterschied der Cozymase gegenüber dem Warburg'schen Coferment. Es bildet sich nämlich eine beständige gelbe Zwischenstufe der Dihydro-cozymase, die sich anders verhält als die gewöhnliche, farblose, hydrierte Cozymase. Weil aber Nicotinsäureamid bei der Reduktion diese Erscheinung nicht zeigt, nahm *H. v. Euler*³ an, dass die Bildung der gelben Stufe durch den Bindungszustand der Nicotinsäureamidgruppe im Cozymase-molekül bedingt sein muss.

Zur Abklärung der Frage der Bindungsart des Nicotinsäureamids im Coferment wurden von *P. Karrer* eine Reihe von Untersuchungen angestellt.¹⁵

NICOTINSÄUREAMID — PYRIDINSULFONSAUREAMID

Da das Nicotinsäureamid nur 3 funktionelle Gruppen, die beiden Stickstoff-Atome und den Amid-Sauerstoff enthält, wurden von *P. Karrer* und *O. Warburg*¹³ folgende sechs Verbindungen auf ihre reversible Reduzierbarkeit geprüft:



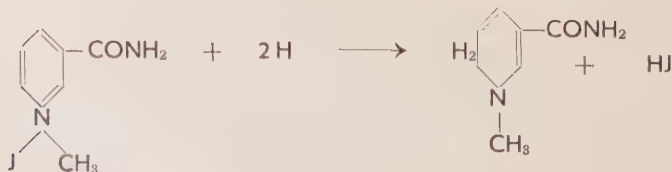


Bei der Reduktion mit Natriumhyposulfit (unter den gleichen Bedingungen wie bei den Cofermenten, also bei Zimmertemperatur und p_{11} 8) verhielten sich aber nur Verbindung I und II wie das Coferment. Aus II entstand indessen eine hydrierte Substanz, die ein von den reduzierten Cofermenten verschiedenes Spektrum besass.

Hingegen zeigte das Hydrierungsprodukt des Nicotinsäureamid-jodmethyلات in seinen spektralen Eigenschaften ziemlich weitgehende Übereinstimmung mit dem reduzierten Coferment. Weil die Hydrierungsprodukte des Jodmethyلاتes und anderer N-Derivate des Nicotinsäure-amids im Zusammenhang mit dieser Arbeit als Vorbild und Vergleichssubstanzen eine wichtige Rolle spielen, sei hier etwas genauer auf die Eigenschaften dieser hydrierten Verbindungen eingegangen.

Aus der Tatsache, dass von den oben genannten sechs Verbindungen bei der Hydrierung nur Nicotinsäureamid-jodmethylat wie das Coferment reagierte, dürfte mit grosser Sicherheit geschlossen werden, dass das reversible Hydrierungsprodukt mit dem quaternären Bindungszustand dieses Pyridinium-Salzes zusammenhängt. Dass quartäre Pyridinium-Salze den Reduktionsprozessen besonders leicht zugänglich sind, ist eine seit langem bekannte Tatsache.

Nicotinsäureamid-jodmethylat wurde in soda-alkalischer Lösung mit Natriumhyposulfit, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, zu N-Methyl-ortho-dihydro-nicotinsäureamid nach der Gleichung¹⁵ reduziert:



Werden Pyridinium-Verbindungen zu den reversiblen Dihydro-Verbindungen reduziert, so tritt im langwelligen Ultraviolett eine charakteristische Absorptionsbande auf, die sog. Dihydrobande, die beim N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid bei $360\text{ m}\mu$ liegt.¹⁴

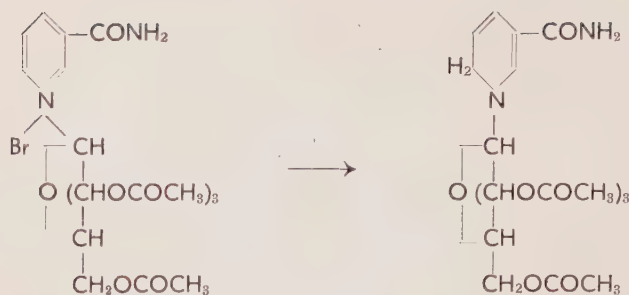
Diesen Dihydroverbindungen schreiben O. Warburg und W. Christian¹⁴ auch die intensive grünlich-weiße Fluoreszenz zu, die man nach der Reduktion bei Bestrahlung der Lösungen mit Ultraviolettlicht in verschiedenen Schattierungen beobachtet. Die Dihydrobande des hydrierten Cofermentes liegt bei $345\text{ m}\mu$. Wie bei allen solchen Dihydro-Verbindungen, verschwindet sie beim Ansäuern der Lösung sofort und irreversibel, d. h. sie kehrt in wieder alkalisch gemachter Lösung nicht mehr zurück. Auch bei der Reoxydation verschwindet diese Bande und damit auch die Fluoreszenz.

Das reversible Reduktionsprodukt des Nicotinsäure-amidjodmethylates ist ein ausserordentlich starkes Reduktionsmittel, das nicht nur neutrale Silbernitratlösung in der Kälte momentan, sondern auch Methylenblau zu reduzieren vermag (hydrierte Cozymase⁸ und reduzierte Codehydrase II¹² werden vom Methylenblau nicht reoxydiert) und drückt einer blanken Platinelektrode ein sehr starkes Potential auf, das vom p_H der Lösung abhängt.¹⁵

Auf Grund der schon früher bekannten Tatsache, dass sich Glucosido-pyridinium-Salze durch ausserordentliche Alkaliempfindlichkeit — schon durch schwache Alkalien wird die Zuckergruppe vom Pyridinkern abgespalten — und relative Säurebeständigkeit auszeichnen, vermutete P. Karrer,¹⁴ dass auch in den Cofermenten am Pyridin-Stickstoff ein Zuckerrest sitzen muss, weil auch dem Warburg'schen¹² und dem Euler'schen⁴ Coferment die gleiche Alkaliempfindlichkeit und Säurebeständigkeit eigen sind. N-Glucoside mit dreiwertigem Stickstoff (z. B. Anthranilsäure-N-glucosid) sind aber gegen verdünnte Alkalien in der Kälte stabiler. Aehnlich verhält sich auch das Dihydrocoferment, so dass in diesem auch dreiwertiger Stickstoff angenommen werden muss.¹⁵

So versuchten P. Karrer und B. H. Ringier^{16,39} Acetobromglucose an Nicotinsäure-amid anzulagern. Dabei gelang es ihnen, ein prächtig kristallisiertes Kondensationsprodukt, das Carbonsäureamid des N-d-Tetracetyl-glucosido-pyridinium-bromids darzustellen.

Auf die gewohnte Art und Weise konnte diese Verbindung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ zum N-Tetracetyl-glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amid, das aus Wasser in Form langer weisser Nadeln erhalten wurde, reduziert werden:

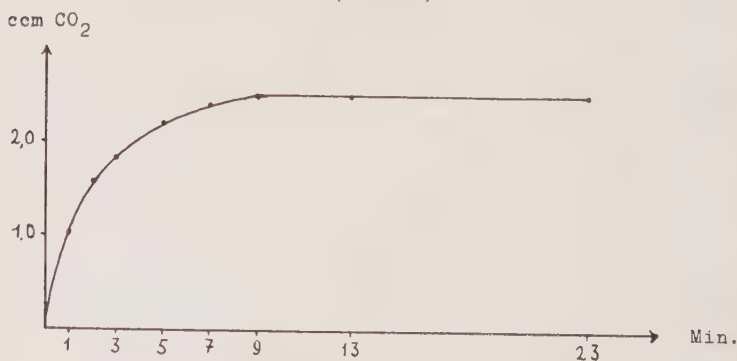


Bei dieser Reduktion färbte sich die Lösung vorübergehend gelb, was auf die Bildung einer Zwischenstufe schliessen lässt. Auch bei der Reduktion der Cozymase und bei derjenigen des Nicotinsäure-amid-jodmethyلاتs verrät eine Farbänderung das Auftreten einer Zwischenstufe.

Durch Abspaltung der Acetylgruppen in der vorgenannten Verbindung wurde das N-d-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amid erhalten. Auch andere Zuckerreste liessen sich an den Pyridinstickstoff anlagern.⁸⁹ In diesem Zusammenhang ist das aber nicht weiter von Interesse, denn unsere eigenen Versuche kamen nicht über die Anlagerung von Acetobromglucose an Pyridin-3-sulfonsäure-amid hinaus.

Fig. 1

Manometrische Messung der Reduktion von Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethyلات



In strenger Anlehnung an die erwähnten Versuche über die Anlagerung von Methyl- und Aethyljodid an Nicotinsäure-amid versuchten wir unter gleichen Bedingungen diese beiden Jodide

mit Pyridin-3-sulfonsäure-amid zu kondensieren. Dabei erhielten wir das schön kristallisierte Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat und das -jodäthylat.

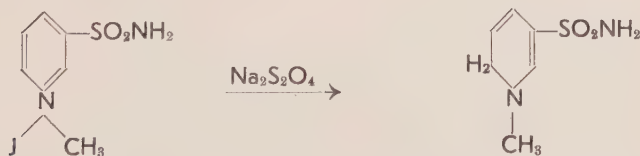
Wir reduzierten diese beiden Verbindungen mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und verfolgten den Reduktionsvorgang manometrisch (über Einzelheiten dieser manometrischen Messung siehe im schon erwähnten Abschnitt). Dabei entwickelten sich innerhalb von 13 Minuten $2,50 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2$ statt der berechneten Menge von $2,57 \text{ cm}^3$, Vergleiche die obenstehende graphische Darstellung der CO_2 -Bildung.

Bei einem zweiten Reduktionsversuch erhielten wir inner 20 Minuten statt der berechneten Menge von $2,73 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2$ $2,83 \text{ cm}^3$.

Schon diese Reduktionsversuche zeigen also, dass sich Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat auch zu einer Dihydro-Verbindung reduzieren lässt. Dieses N-Methyl-ortho-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid konnten wir auch in kristallisierter Form, in allerdings nicht besonders guter Ausbeute, erhalten. Wie viele andere reduziert auch diese Dihydro-Verbindung Silbernitratlösung in der Kälte momentan. Im Ultraviolettlicht zeigt sie in benzolischer Lösung eine schwach bläuliche Fluoreszenz. Bei der Reduktion konnte ein stärkerer Farbumschlag nicht beobachtet werden, sondern nur eine Aufhellung, weil die sodaalkalische Lösung des Jodmethylats schon vor dem Zusatz von Natriumhyposulfit tiefgelb gefärbt war.

Hingegen färbte sich bei der Reduktion die schwach hellgelbe, soda-alkalische Lösung des Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodäthylates bei Zugabe des Natriumhyposulfits sofort tiefgelb. Durch ätherische Extraktion dieser Lösung erhielten wir das N-Aethyl-o-dihydro-pyridinsulfonsäure-amid in kristallisierter Form. Auch es reduziert Silbernitratlösung schon in der Kälte.

Wie sich also Nicotinsäure-amid-jodmethylat zum N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid reduzieren lässt, so kann aus Pyridin-3-sulfonsäure-amid das N-Methyl-o-dihydro-pyridin-sulfonsäure-amid dargestellt werden:



Die gebildeten Dihydroprodukte zeigen analoge Reduktions-eigenschaften und auch in ihrem spektralen Verhalten stimmen sie überein.

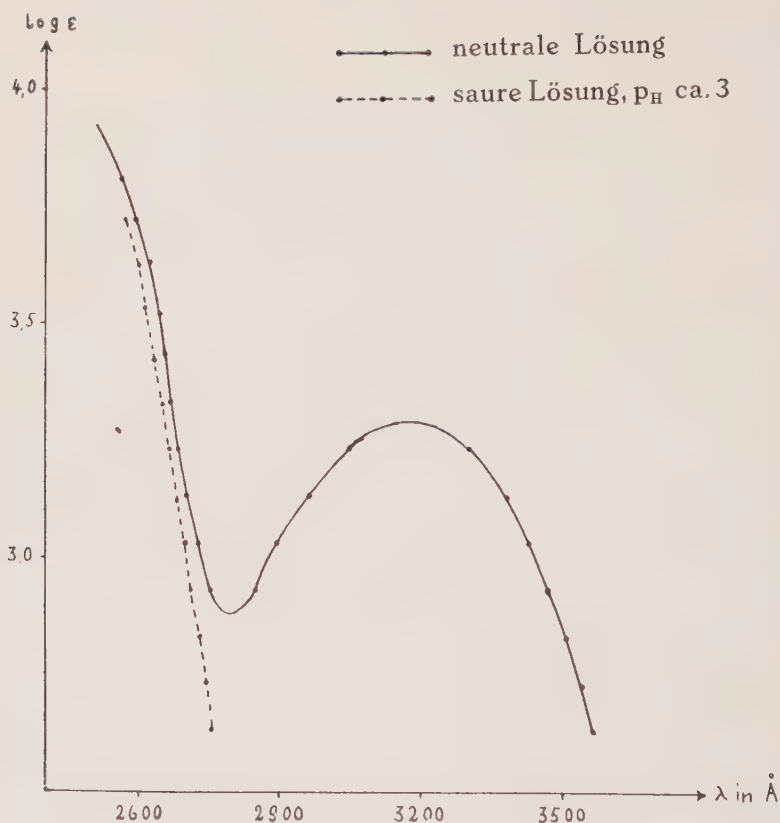


Fig. 2
N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid

Substanz in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt, $c = \text{g/ccm}$

Das N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid hat sein Absorptionsmaximum bei 360 $m\mu$,¹⁵ während es beim N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid bei 317 $m\mu$ liegt. Der Unterschied von ca. 40 $m\mu$ ist auf den bekannten chromophoren Effekt der Carbonylgruppe zurückzuführen, die in der Nicotinsäure-amid-Verbindung in Konjugation mit den beiden konjugierten Kohlenstoff-Doppelbindungen steht; in der Pyridinsulfonsäure-amid-Verbindung wird der Platz der Carbonylgruppe durch die als Chromophor unwirksame SO_2 -Gruppe besetzt.

Die Absorptionskurven 3 und 4 beziehen sich auf das Pyridin-3-sulfonsäure-amid, das ein Absorptionsmaximum bei 256 m μ besitzt, und auf sein Jodmethylat mit einem Maximum bei 260 m μ .

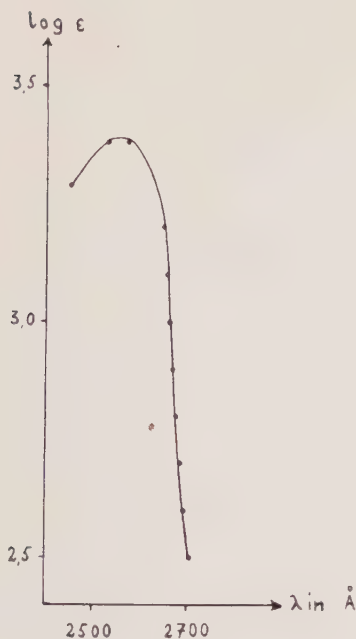


Fig. 3
Pyridin-3-sulfonsäure-amid

In Wasser $c = \text{g/ccm}$

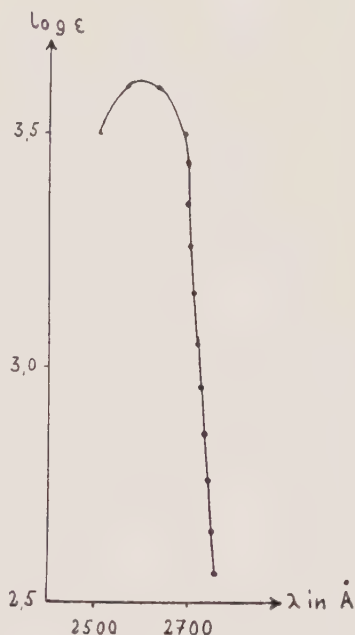


Fig. 4
Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat

In Wasser $c = \text{g/ccm}$

Vergleich der Eigenschaften:

	Nicotinsäure-amid-verb.	Pyridinsulfon-säure-amid-verb.
Smp. des Jodmethylates	204°	168—169°
Smp. des Jodäthylates	198°	165°
Smp. der N-Methyl-o-Dihydro-verb.	84°	114—115°
Absorptionsmaximum der o-Dihydro-verb.	360 m μ	317 m μ

In Analogie zur erwähnten Anlagerung von Acetobromglucose an Nicotinsäureamid versuchten wir dieselbe Reaktion mit Pyridin-3-sulfonsäure-amid, indem wir dieses und Acetobromglucose in Dioxan gelöst 2 Tage bei 30° stehen liessen. Zuerst kristallisierte reines Pyridin-3-sulfonsäure-amid-hydrobromid aus. Nach mehrmaliger fraktionierter Umkristallisation der nachher auskristallisierenden Anteile erhielten wir wenig N-Brom-tetracetyl-glucosid-pyridin-3-sulfonsäure-amid.

Trotz dreimaliger Wiederholung der Reduktion konnten wir keine genauere Einsicht in den Reduktionsverlauf erzielen, da die entwickelten CO₂-Mengen zwischen einem und zwei Mol CO₂ pro Mol Anlagerungsverbindung lagen.

Durch diese Versuche wurde immerhin gezeigt, dass sich die Derivate des Pyridin-3-sulfonsäure-amids und diejenigen des Nicotinsäure-amids bei der reversiblen Reduktion mit Natriumhyposulfit analog verhalten. Daraus darf man schliessen, dass das Nicotinsäure-amid in den Codehydrasen I und II sehr wohl durch das Pyridin-3-sulfonsäure-amid ersetzt werden könnte, ohne dass die reversible Reduzierbarkeit der Cofermente dadurch prinzipiell verhindert würde.

Dass Nicotinsäure-amid und Pyridin-sulfonsäure-amid tatsächlich Antagonisten sind, soll im nächsten Abschnitt dargelegt werden.

VITAMINE — ANTIVITAMINE

Der Antagonismus Nicotinsäure-amid — Pyridin-3-sulfonsäure-amid ist nicht so einfach zu überblicken wie die zuerst entdeckte Konkurrenzreaktion zwischen Sulfanilsäure und p-Aminobenzoesäure.²⁴

*Woods und Fildes*³² fanden, dass das Bakterienwachstum durch Sulfanilamide gehemmt wird und dass diese Hemmung durch Zusatz von p-Amino-benzoesäure wieder aufgehoben werden kann. *Möller und Schwarz*⁴⁶ konnten diesen Befund nicht nur bestätigen, sondern sie erweiterten die Kenntnis über diesen Antagonismus noch durch quantitative Messungen an *Streptobacterium plantarum*. Auf Grund dieser Versuche berechnete *Kuhn*³⁴ nach dem Massenwirkungsgesetz die Affinität der p-Amino-benzoesäure und der Sulfanilsäure zu dem bindenden Protein der untersuchten Bakterien.

Beim Antagonismus Nicotinsäure — Pyridin-3-sulfonsäure sind die Ergebnisse nicht nur weniger eindeutig, sondern er ist auch an lebendem Material noch gar nicht sichergestellt, weil

hier Widersprüche vorliegen, die bis jetzt noch nicht aufgeklärt werden konnten.

So berichtet *McIlwain*²⁶ über starke Wachstumshemmungen durch Pyridin-3-sulfonamid bzw. Pyridin-3-sulfonsäure in Gegenwart von Nicotinsäure bei *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* und *Bacterium coli*. Auch *Erlenmeyer und Würzler*²³ kommen bei *Proteus vulgaris* mit Pyridin-3-sulfonsäure zum gleichen positiven Resultat, das sie noch durch den Nachweis einer Enthemmung mittels Nicotinsäureamid ergänzen. Keine Wachstumshemmungen durch Pyridin-3-sulfonsäureamid an *Proteus vulgaris* konnten hingegen *Lwoff und Mitarbeiter*²⁷ in einer vorangegangenen Arbeit nachweisen.

Auch *E. F. Möller und L. Birkhofer*²⁴ stellten bei *Proteus vulgaris* und auch bei *Streptobacterium plantarum* fest, dass Pyridin-3-sulfonsäure, -sulfonsäureamid und dessen Jodmethylat die Nicotinsäure ersetzen können und auch bei hoher Konzentration hemmend wirken. Diese Autoren erhielten schwankende Resultate und kommen darum zum Schluss, dass dieser Antagonismus nicht einfachen Verhältnissen entspreche und dessen Deutung auf erhebliche Schwierigkeiten stosse.

Wie *P. Karrer*³⁵ ausführt, wurde nach der Auffindung dieser Antagonistenpaare p-Aminobenzoesäure — Sulfanilamide und Nicotinsäureamid — Pyridin-3-sulfonsäureamid von zahlreichen Forschern nach einer Erklärung gesucht, die sie schliesslich in der mechanischen Verdrängungstheorie gefunden zu haben glauben. So nehmen *Fildes*,²⁸ *Stamp*,²⁹ *McIntosh*,³⁰ *Green*,³¹ *Woods*,³² *Selbie*³³ und *Kuhn*³⁴ an, dass die Antivitamine die für die Bakterien notwendigen Vitamine aus ihrem Wirkungsverband verdrängen und selbst deren Platz einnehmen, ohne aber ihre Funktion ausüben zu können. *R. Kuhn*³⁴ vergleicht diese Verdrängungsreaktion mit derjenigen des Sauerstoffs im Oxyhämoglobin durch CO oder mit dem Austausch einer Molekülart in einem Mischkristall durch die Molekel einer isomorphen Verbindung.

Es wurde sogar der Begriff der «physiologischen Isomorphie» geprägt⁴⁷ und darunter die Erscheinung verstanden, dass sich Substanzen, die sich strukturell durch einen Substituenten unterscheiden, gelegentlich in physiologischer Hinsicht ersetzen können, wie z. B. Cocain und die entsprechende Verbindung bei der die Benzoesäuregruppe durch den Thiophen-carbonsäurerest ersetzt ist.

Diese mechanische Verdrängungstheorie wurde bis jetzt fast widerspruchslös hingenommen, trotzdem ein grosses Beobachtungs- und Tatsachenmaterial gar nicht damit vereinbar ist. So ist es schwer sich vorzustellen, dass die vielen, in ihrer Zusammensetzung und Konstitution stark verschiedenen, chemo-therapeutisch wirksamen Sulfanilamide alle imstande sein sollten, die

p-Aminobenzoesäure aus einem für ihre Wirksamkeit massgebenden Molekülverband, wie z. B. einem Fermentsystem, zu verdrängen und zu ersetzen. Schwer ist es auch zu verstehen, dass die rein mechanische Verdrängungsweise der p-Amino-benzoesäure aus ihrem Wirkungsverband von der Natur der Bakterienzelle abhängig sein muss, da die verschiedenen Sulfonamide nicht gleichartig auf die pathogenen Mikroorganismen einwirken, sondern die einen werden mehr durch das eine, andere mehr durch ein anderes Sulfanilpräparat in ihrer Entwicklung gehemmt. Und noch schwerer ist die Tatsache zu verstehen, dass Harnstoff die Antisulfonamidwirkung der p-Amino-benzoesäure aufzuheben vermag.⁴⁵

Auf Grund eingehender Untersuchungen haben sich auch *P. Läger* und *H. Martin*,³⁷ sowie auch *M. Allgöwer*³⁸ dagegen ausgesprochen, dass der Antagonismus zwischen Vitaminen und Antivitaminen durch eine einfache mechanische Verdrängung erklärt werden kann.

Gegen die mechanische Verdrängungstheorie sprechen sich auch *P. Karrer* und *H. Ruckstuhl*³⁵ im speziellen Fall des Antagonistenpaares Riboflavin — 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin aus, indem sie als Ergebnis ihrer eingehenden Versuche zur Schlussfolgerung kommen, dass die antagonistische Wirkung des 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazins gegenüber Riboflavin nicht durch eine mechanische Verdrängung des letzteren aus den gelben Fermenten durch die Chlorverbindung bedingt sein kann. Die Aufhebung der Wachstumswirkung des Riboflavins bei verschiedenen Mikroorganismen durch 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin ist offenbar komplizierterer Art und vorläufig in ihrer Wirkungsweise nicht zu überblicken. Bei andern Antivitaminwirkungen dürften vielleicht ähnliche Verhältnisse vorliegen.

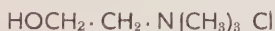
Zum selben Schluss kommt auch *H. v. Euler*,²⁵ der sich mit der Frage der Verdrängung des Vitamins Nicotinsäureamid aus der Codehydrase I durch die Pyridin-3-sulfonsäure befasste. Er versuchte, das Vitamin — Antivitamin Problem mit Hilfe von Versuchen an isolierten Enzymsystemen anzugreifen und gelangte dabei zur Auffassung, dass diese Hemmung der Codehydrase I-bedingten Dehydrasen auch in Fällen, wo Codehydrase I enthemmend wirkt, nicht als einfache Cozymaseverdrängung betrachtet zu werden braucht, sondern dass auch hier ein komplizierterer Mechanismus vorliegen kann.

Da nun die Codehydrasen I und II das Vitamin Nicotinsäureamid enthalten und weil sich, wie wir zeigen konnten, Nicotinsäureamid und Pyridin-3-sulfonsäureamid in ihrer reversiblen Reduzierbarkeit analog verhalten, so wäre eine so veränderte Codehydrase mit Pyridin-3-sulfonsäureamid als Wirkungsgruppe nicht ausgeschlossen.

EINFLUSS DER SUBSTITUENTEN AUF DIE REVERSIBLE REDUZIERBARKEIT

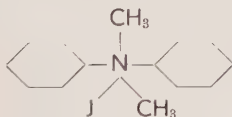
Schon als nach Pyridinverbindungen gesucht wurde, die sich wie die Wirkungsgruppe der wasserstoffübertragenden Codehydrasen von Natriumhyposulfit partiell und reversibel hydrieren lassen, hatte es sich gezeigt, dass die reversible Reduzierbarkeit eines Pyridinium-Salzes sehr stark von dessen Konstitution abhängig ist.

Nicht jede beliebige Verbindung mit einem quaternären Stickstoff-Atom lässt sich mit Natriumhyposulfit reversibel reduzieren. So konnten wir bei einer manometrisch gemessenen Reduktion von Cholinchlorid



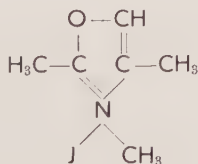
während 150 Minuten nicht die geringste Volumenänderung feststellen.

Ebenfalls fast keine Volumenänderung konnten wir bei der manometrischen Reduktion des N-Methyl-diphenylamin-jodmethyلات



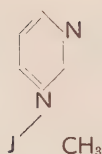
beobachten.

Es genügt aber auch noch nicht, dass der quaternäre Stickstoff in einem Ring eingebaut ist, damit die Verbindung partiell und reversibel reduzierbar wird. So konnten wir das 2,4-Dimethyl-oxazol-jodmethylat

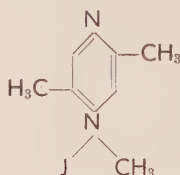


in bicarbonat-alkalischer Lösung mit Natriumhyposulfit nicht reduzieren.

Von andern N-haltigen Heterocyclen wurden auch der Pyrimidin- sowie der Pyrazin-Ring²² auf ihre reversible Reduzierbarkeit zur Dihyrostufe untersucht. Pyrimidin-jod-methylat



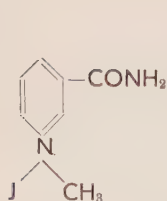
blieb beim Reduktionsversuch mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ unverändert.
2,5-Dimethyl-pyrazin-monojodmethylat



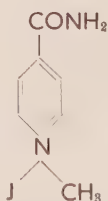
sowie 2,5-Dimethyl-pyrazin-monojodcetylrat gehen in Dihydro-Derivate über, die aber unbeständig sind und darum nicht in reiner Form isoliert werden konnten.²²

Aber auch nicht jede beliebige Pyridin-Verbindung ist dieser partiellen Hydrierung zugänglich, sondern diese hängt auch von den Substituenten ab.

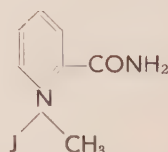
So kam von den folgenden drei isomeren Verbindungen



Nicotinsäure-amid-jodmethylat



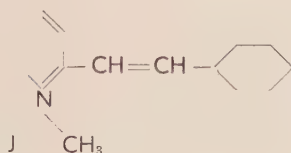
Isonicotinsäure-amid-jodmethylat



α -Picolinsäure-amid-jodmethylat

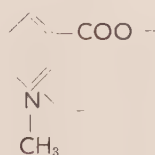
nur das Nicotinsäure-amid als Wirkungsgruppe in den Cofermenten in Frage, weil sich das Isonicotinsäure-amid-jodmethylat in bicarbonat-alkalischer Lösung durch Natriumhyposulfit überhaupt nicht reduzieren lässt.⁴¹ Das α -Picolinsäure-amid-jodmethylat kann reversibel reduziert werden, kommt aber dennoch als Wirkungsgruppe kaum in Betracht, weil es nicht gelang an seinem Stickstoff Zuckergruppen anzulagern.²¹

Von in 2-Stellung substituierten Pyridin-Derivaten liess sich 2-Jod-pyridin-jodmethylat reversibel reduzieren.⁴¹ Hingegen verlief die Reduktion von Stilbazol-jodmethylat



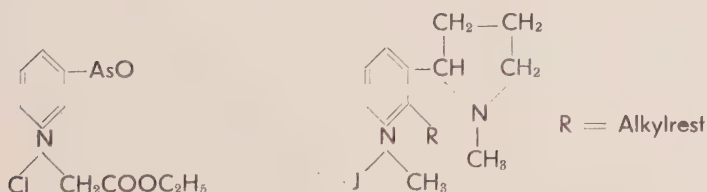
in soda- sowie in bicarbonat-alkalischem Medium negativ.²¹ Gleich negativ verhielt sich auch 2-Amino-pyridin-jodmethylat.²²

Folgende in 3-Stellung substituierte Pyridinkörper waren auf ihre reversible Reduzierbarkeit untersucht worden. Die erste einfache Pyridin-Verbindung, die sich partiell und reversibel reduzieren liess, war das in der Natur vorkommende



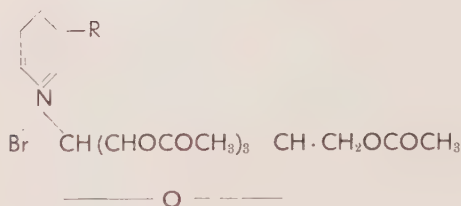
Methylbetain der Nicotinsäure, das Trigonellin.¹⁴

Der Pyridin-3-arsinoxyd-N-chloressigsäure-aethylester wurde zum



N,N'-Di-essigsäure-aethylester-o,o'-dihydro-arsenopyridin⁴¹ und das Nicotin-jodmethylat zum N-Methyl-alkyl-dihydronicotin reduziert.⁴⁴

N - d - Tetracetyl - glucosido - 3 - cyan - pyridinium - bromid¹⁶
(R=CN)

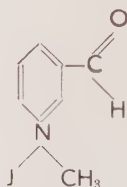


nahm bei der Reduktion 2 Atome H auf, das Dihydroprodukt konnte aber präparativ nicht gefasst werden.

Auch N-d-Tetracetyl-glucosido-pyridinium-3-carbonsäure-aethylester-bromid¹⁶ (R=COOC₂H₅) geht bei der Reduktion unter Aufnahme von 2 Atomen H in ein gut kristallisiertes o-Dihydro-Derivat über.

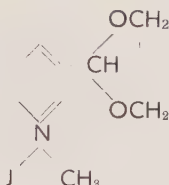
P. Karrer und Mitarbeiter²¹ studierten auch die Frage des Einflusses der meta ständigen Carbonsäure-amid-gruppe im Pyridinring auf die Schnelligkeit der Reduzierbarkeit quartärer Pyridiniumsalze. Dabei zeigte sich beim Vergleich von N-Jod-d-glucosido-nicotinsäure-amid (I) und N-d-Glucosido-pyridinium-bromid (II), dass Verbindung I viel schneller reduziert wurde als Verbindung II. Beim Vergleichspaar N-Chlor-cetyl-nicotinsäure-amid (III) und Cetyl-pyridinium-chlorid (IV) war das Verhältnis gleichartig, indem III viel rascher als IV hydriert wurde. Wurden hingegen N-Brom-d-tetracetyl-glucosido-nicotinsäure-amid (V) und N-d-Tetracetyl-glucosido-pyridinium-bromid (VI) miteinander verglichen, so ergab sich, dass V in 7 Stunden, VI aber schon in 1 Stunde reversibel hydriert worden war. Die Reduktionen verliefen somit nicht in allen 3 Fällen gleichsinnig. Bei der Einwirkung von Natriumhyposulfit verhalten sich die quartären Pyridinium-Verbindungen recht unterschiedlich.

Darum versuchten wir, ob sich auch Pyridin-3-aldehyd-jod-methylat



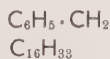
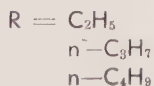
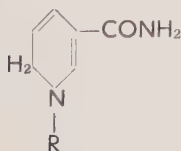
reversibel reduzieren liesse. Bei der manometrisch verfolgten Reduktion wurde innert 120 Minuten eine CO_2 Menge entwickelt, die 14% grösser ist als der berechnete Wert. Es bildet sich also zweifellos der N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-aldehyd, den wir aber nicht kristallisiert erhalten konnten.

Beim ersten Ansatz zur Darstellung des Pyridin-3-aldehyd-jodmethylenes hatten wir etwas durch Äthylenglykol verunreinigten Pyridin-3-aldehyd verwendet. Nachdem wir diesen mit Methyljodid im Bombenrohr erhitzt hatten, erhielten wir darum statt des erwarteten Pyridin-3-aldehyd-jodmethylenes das Pyridin-3-äthylenglykolacetal-jodmethylat



Bei der manometrisch gemessenen Reduktion dieser Verbindung konnten wir aber innerhalb einer Stunde nicht die geringste Gaszunahme beobachten. Diese Verbindung lässt sich also mit Natriumhyposulfit nicht reduzieren.

Aber auch die Substituenten am Pyridin-Stickstoff üben einen grossen Einfluss auf die partielle und reversible Reduzierbarkeit der Pyridinium-Verbindung aus. Um den Einfluss der vergrösserten Alkylgruppen auf die Eigenschaften dieser Verbindungsgruppe kennen zu lernen, wurden von *P. Karrer und F. J. Stare*¹⁹ am Nicotinsäureamid längere Ketten angelagert und folgende Dihydro-Derivate dargestellt:



Dabei machte sich bei der Reduktion dieser 5 Verbindungen das semi-chinoide Zwischenprodukt, das die erste Reduktionsstufe darstellt, durch das Auftreten einer tief orangen Färbung bemerkbar. Wie N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amid reduzieren alle diese 5 o-Dihydro-Verbindungen Silbernitrat in der

Kälte momentan und können durch Kaliumferricyanid quantitativ oxydiert werden. Daraus muss man den Schluss ziehen, dass verschiedene Kohlenwasserstoffreste als Substituenten am Pyridin-Stickstoff in o-Dihydro-nicotinsäureamid-Derivaten auf die Reduktionsstärke dieser Substanzen ähnlich grosse Effekte ausüben. Auch N-Phenyl-o-dihydro-pyridin und N-p-Methoxy-phenyl-o-dihydro-pyridin^{18 40} verhalten sich analog.

Hingegen ist der Einfluss von Zuckergruppen in diesen Dihydroverbindungen ein geringerer, denn N-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäureamid ist ein wesentlich schwächeres Reduktionsmittel, indem es durch Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung nicht mehr oxydiert werden kann¹⁶ und Silbernitrat erst in der Wärme reduziert.

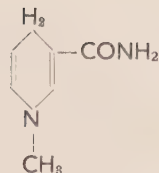
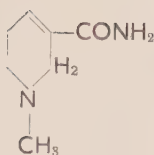
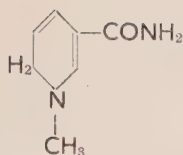
Die N-d-Tetracetyl-glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amide sind beständiger als die entsprechenden Derivate des Pyridins, die aber ihrerseits wieder stabiler sind als die N-Alkyl-o-dihydro-pyridine, die nicht in reiner Form gefasst werden konnten. Die meta-ständige Carbonsäure-amid-gruppe übt somit in o-Dihydro-pyridinen eine stabilisierende, die Beständigkeit erhöhende Wirkung aus.²¹ *P. Karrer und F. W. Kahnt*^{21 43} erhielten bei der Reduktion von Lauryl-, Tetradecyl-, Cetyl- und Octadecyl-pyridinium-chlorid mit Natriumhyposulfit in bicarbonat-alkalischer Lösung nur seifenähnliche Reduktionsprodukte mit 5—7 % Schwefel Gehalt, weil diese Dihydroprodukte schon bei diesem p_H zerstört wurden, und nicht erst in stark saurer Lösung. Wurden sie in stark kaustisch-alkalischer Lösung hydriert, so resultierten schwefelfreie Reduktionsprodukte, die aber nur geringe Kristallisationsneigung zeigten, sehr unbeständig waren und Silbernitrat stark reduzierten.

Die Frage ist noch nicht entschieden, ob diese grössere Beständigkeit der Zuckerderivate dem Einfluss der alkoholischen Hydroxylgruppen der Substituenten zuzuschreiben ist, oder ob die Ursache in der verschiedenen Funktion der Bindung zwischen Pyridin-Stickstoff und Substituent liegt, weil im N-Glucosido-o-dihydro-nicotinsäure-amid die Bindung eine amino-acetal-artige ist, während sie in den N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäure-amiden den Charakter einer gewöhnlichen Aminbindung hat.

Eine zweite Frage, die noch der Lösung harrt, ist diejenige der Konstitution dieser Dihydro-Verbindungen.

KONSTITUTION DER DIHYDROVERBINDUNGEN

Bei der Reduktion des Nicotinsäure-amid-jodmethyldates können drei isomere Dihydroderivate entstehen, nämlich zwei ortho und eine para Verbindung.



Zwei davon liessen sich bei diesen Reduktionsversuchen auch tatsächlich isolieren.

Durch Einwirkung von Säure auf das primäre reversible Reduktionsprodukt konnte eine Verbindung erhalten werden, die farblos war, prachtvoll kristallisierte, Silbernitrat erst beim Erhitzen reduzierte, mit Kaliumferricyanid nicht titriert werden konnte und in Chloroformlösung im Ultraviolettlicht intensiv blau fluoreszierte¹⁵ und somit eine p-Dihydro-Verbindung sein musste, weil diese Eigenschaften auch schon an den früher bekannten p-Dihydro-Derivaten zu beobachten waren. So an der ältesten p-Dihydro-Verbindung, nämlich dem Dihydro-collidin-dicarbonsäureester von *Hantzsch*⁵⁴ und dessen N-Methyl-derivat von *Kuckert*.⁵⁵ Weitere p-Dihydroprodukte erhielten *Mumm* und Mitarbeiter⁵⁰⁻⁵³ in einzelnen Fällen durch Hydrierung von sog. Pyridon-methiden. Alle diese p-Dihydroverbindungen zeigten in Lösung und als Kristalle blaue Fluoreszenz.

Das zweite Dihydroderivat konnte von *P. Karrer* und *F. Blumer*⁶⁹ als hellgelbe Kristalle, die bei 84° schmolzen, erhalten werden. Es wirkte ungewöhnlich stark reduzierend, zeigt weissliche Fluoreszenz und muss darum eine ortho-Dihydro-Verbindung sein, denn sie schliesst sich in all diesen Eigenschaften den schon von *O. Mumm* und Mitarbeitern⁵⁰⁻⁵³ dargestellten o-Dihydro-pyridin-Derivaten an, welche durch partielle Reduktion von Pyridon-methiden erhalten werden können.

Für das N-Phenyl-dihydro-pyridin, das *Weitz* und Mitarbeiter⁴⁹ bei der Reduktion des N-Phenyl-pyridinium-chlorides in stark alkalischer Lösung mit Natriumamalgam erhalten hatten, konnten die genannten Autoren keine Entscheidung treffen, ob die ortho oder die para-Dihydro-Verbindung vorliege.

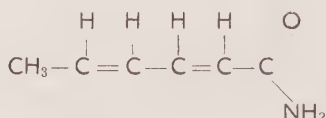
Bezüglich der N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäure-amide vermutete *P. Karrer*,¹⁹ dass das konjugierte System von Doppelbindungen die Ursache ihrer Säureempfindlichkeit und ihrer Reaktionsfähigkeit mit Maleinsäure-Anhydrid ist.

Die Frage, welche von den beiden möglichen o-Dihydro-Verbindungen vorliege, hätte gelöst werden können, wenn es gelungen wäre, an ein o-substituiertes Nicotinsäure-amid-Derivat Acetobromglucose zu einer Verbindung untenstehender Formel I oder II anzulagern. Wäre der Wasserstoff in ortho-Stellung

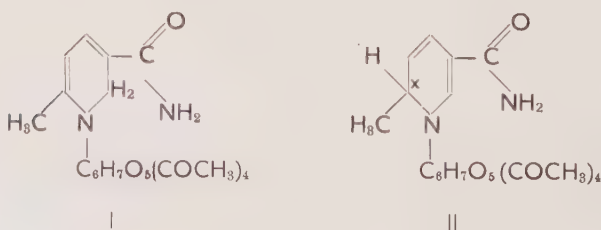
zum Carbonsäure-amid-Substituenten eingetreten, so hätte dies die Bildung eines einzigen Reduktionsproduktes veranlasst. Würde der Wasserstoff aber in para-Stellung zur Carbonsäure-amid-gruppe eintreten, so müsste ein neues asymmetrisches C-Atom (* in Formel II) entstehen, was die Bildung zweier diastereomerer Formen bedingt hätte. Leider scheiterten aber die Versuche von *P. Karrer* und Mitarbeiter²¹ zur Anlagerung von Acetobromglucose an 2-Methyl-pyridin-5-carbonsäure-amid, so dass diese Frage immer noch nicht entschieden ist.

Auch bei unseren o-Dihydro-pyridinsulfonsäure-amid-Derivaten konnten wir nicht entscheiden, in welche Stellung der Wasserstoff eintritt. Weil sie aber ähnliche Absorptionskurven besitzen, wie die o-Dihydro-nicotinsäure-amid-Derivate, kann man darauf schliessen, dass diese beiden Verbindungsgruppen wahrscheinlich analoge Konstitution haben.

Nach *P. Karrer*²¹ besitzt Sorbinsäure-amid



ein Absorptionsmaximum bei $257\text{ m}\mu$ und zeigt ein ähnliches Chromophor wie Verbindung I:



Verbindung II enthält die Doppelbindungen dagegen in gekreuzter Lage. Da die Dihydro-pyridin-Verbindungen ein Absorptionsmaximum bei $340\text{ m}\mu$ haben, muss für sie eine Formel mit gekreuzten Doppelbindungen vorläufig als wahrscheinlicher angesehen werden.

BEDEUTUNG DER DIHYDROSTUFE

Wie schon erwähnt, tritt bei den Reduktionen quartärer Pyridiniumsalze mit Natriumhyposulfit gleich zu Beginn der Reduktion ein Farbumschlag nach gelb ein. Erfolgt keine Farbänderung, so kann man mit ziemlicher Sicherheit annehmen, dass die Substanz nicht reduzierbar ist. *P. Karrer*¹⁷ betrachtet darum diese allgemeinere Erscheinung direkt als Kriterium dafür, ob ein quartäres Pyridiniumsalz durch Natriumhyposulfit zur o-Dihydrostufe reduziert wird. Das Auftreten der Verfärbung beruht wahrscheinlich auf der Bildung eines semichinoiden Zwischenproduktes, als erster Reduktionsstufe.

Nicht nur die Reduktion scheint über eine Zwischenstufe abzulaufen, sondern auch die Oxydation der Dihydroverbindung muss nach *P. Karrer* und Mitarbeiter¹⁵ offenbar über ein Radikal mit sehr stark negativem Potential verlaufen, was man aus dem Verhalten des N-Methyl-ortho-dihydro-nicotinsäure-amids an der blanken Platinelektrode und dem intermediären Auftreten stark negativer Potentiale bei der Titration dieser Verbindung mit Kaliumferricyanid schliessen kann.

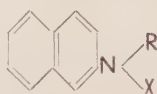
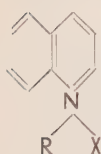
Schon *H. v. Euler* und Mitarbeiter⁴ beobachteten beim Zusatz der Hydrosulfitlösung zur Cozymaselösung eine deutliche Hellgelbfärbung. Er machte die Annahme, dass auch diese Reduktion dem Typus der bei zahlreichen biologischen und nicht biologischen Substanzen aufgefundenen «Zwei-Stufen-Reaktion» (*L. Michaelis*) angehört und dass die gefärbte Zwischenstufe ein semichinonartiges Radikal (Monohydroderivat) darstellt.

Solche semichinoiden Radikale wurden bei der Reduktion heterocyclischer Stickstoffverbindungen schon öfters beobachtet. Bei der Reduktion des Pyocyanins bildet sich eine grüne Zwischenstufe, die *L. Michaelis*⁵⁶ als Radikal auffasst. Von *Elema*⁵⁷ wird das grüne Chlororafin und von *Kuhn und Wagner-Jauregg*⁵⁸ auch eine rote Hydrierungsstufe des Lactoflavins als Radikal betrachtet. Allerdings treten alle diese Zwischenstufen nur in nicht biologischem, stark saurem Medium auf. Da die Reduktions-Zwischenstufen der Cozymase und der Pyridinverbindungen bei p_H 8 auftreten, so ist es möglich, dass analoge Reduktionsstufen der Cofermente bei den Reduktionsprozessen in der Zelle gebildet werden und daher für die Atmungsprozesse Bedeutung haben.

ZWEIKERNIGE VERBINDUNGEN MIT EINEM UND MIT ZWEI PYRIDINRINGEN

P. Karrer und *R. Epstein*⁴² haben aus Chinolin und Isochinolin durch Anlagerung von Halogenalkylen folgende Verbindun-

gen dargestellt, die sie dann in gewohnter Weise mit Natriumhyposulfit partiell hydrierten:



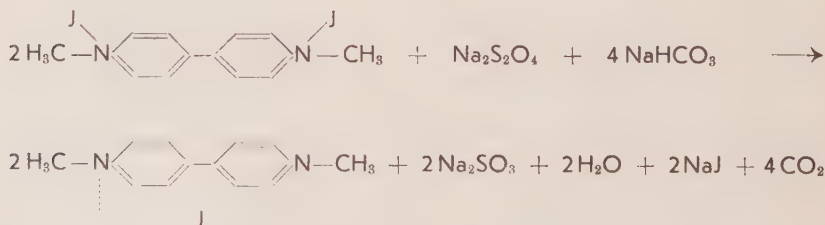
R = Methyl	X = J
Octyl	Cl
Lauryl	Br
Tetradecyl	
Cetyl	
$C_6H_7O_5(Ac)_4$	

Im Hinblick darauf, dass sich in m-Stellung substituierte o-Dihydro-Verbindungen durch erhöhte Stabilität auszeichnen, waren diese Versuche von Interesse, weil im Isochinolin neben der meta auch noch die para-Stellung zum Stickstoff besetzt ist.

Die quartären Isochinolinium-Derivate liessen sich leichter als die Pyridinium-Salze reduzieren und die Reduktionsprodukte waren Sekundärreaktionen weniger ausgesetzt, allerdings wiesen letztere auch einen Schwefelgehalt von 3,5—4 % auf. Das Anlagerungsprodukt von Acetobromglucose an Isochinolin und dessen Reduktionsprodukt konnten in fester Form erhalten werden.

Ueber die Reduktion von zweikernigen Pyridinium-Salzen mit zwei Pyridinringen wurden eine ganze Reihe umfangreicher Untersuchungen angestellt. Diese sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit insofern von Bedeutung, da sich dabei analoge Verhältnisse zeigten, wie wir sie bei der Hydrierung des p-Phenanthrolin-di-jodmethylenates fanden.

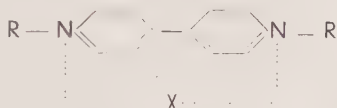
P. Karrer und Mitarbeiter²¹ erhielten bei der Reduktion von γ,γ' -Dipyridyl-dijodmethylat mit $Na_2S_2O_4$ in Bicarbonatlösung eine tiefviolett gefärbte Lösung. Die entstandene blaue Verbindung liess sich aber der wässrigen Lösung mit organischen Lösungsmitteln nicht entziehen. Nach der manometrisch gemessenen Reduktion musste sich die Reaktion nach folgender Gleichung vollzogen haben:



denn bei 3 Versuchen lag die aufgenommene Wasserstoffmenge zwischen der berechneten Menge von 1 bzw. 2 Atomen Wasserstoff, so dass auf alle Fälle ein normales o-Dihydroprodukt, wie

es aus den quartären Salzen des Nicotinsäureamids unter Natriumhyposulfitwirkung entsteht, ausser Betracht fällt. Darum schien es wahrscheinlich, dass das γ,γ' -Dipyridyl-dijodmethylat durch Natriumhyposulfit in dasselbe Reduktionsprodukt übergeführt wurde, wie es von *Weitz, König* und *Ludwig*⁵⁹ durch Reduktion mit Natriumamalgam als blaues oder violettes Dipyridyl-derivat erhalten worden war.

Dessen Konstitution war aber anfangs umstritten, weil es damals fraglich schien, ob der Kohlenstoff oder der Stickstoff der Träger des Radikalcharakters sei, ob also das Produkt benzoid oder chinoid zu formulieren ist, oder es ging nach den heutigen Anschauungen ausgedrückt, der Streit um die Stellung eines Elektrons. Da sich diese, wie wir heute wissen, ändern kann, so ist es erlaubt, die Konstitution des vorgenannten Reduktionsproduktes durch die folgende merochinoide Formulierung, in der die für die Bindung von X zur Verfügung stehenden Atome gleichwertig sind, auszudrücken.



Dies ist von Bedeutung wegen der Analogie zu den Verhältnissen, wie wir sie bei der Reduktion unseres p-Phenanthrolin-di-jodmethylates gefunden haben.

DREIKERNIGE VERBINDUNGEN MIT ZWEI PYRIDINRINGEN

Unsere Untersuchungen haben wir auf ein tricyclisches System, nämlich auf das p- und das o-Phenanthrolin ausgedehnt, um auch aus diesen partiell hydrierte Basen herzustellen, die auf andern Wegen bisher nicht erhalten werden konnten.

Zuerst versuchten wir p-Phenanthrolin-jodmethylat (I) zu reduzieren. Dabei erhielten wir bei der manometrischen Messung in guter Uebereinstimmung mit der berechneten Menge von 0,98 cm³ nach 375 Minuten 1,04 cm³ CO₂. Dieser Vorversuch liess darauf schliessen, dass sich diese Verbindung mit Natriumhyposulfit reduzieren lässt. Nach anfänglichen Misserfolgen gelang es uns dann auch das N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolin (II) präparativ in gut kristallisiertem Zustand zu fassen. Auch die Reduktion dieser tricyclischen Base verläuft gleich wie diejenigen der vorher behandelten quartären Salze, indem die gelbe Lösung des p-Phenanthrolin-jodmethylates sofort nach Zugabe des Reduktionsmittels eine tiefrote Farbe annimmt und das

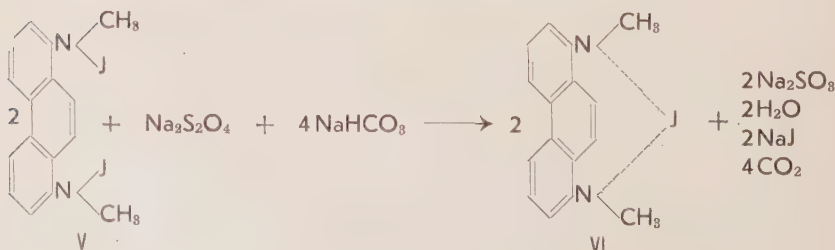
daraus mit Aether extrahierte Dihydroprodukt folgende Eigenschaften zeigt: es reduziert Silbernitratlösung stark; seine ätherische Lösung fluoresziert schon im Tageslicht grün; im Ultraviolettlicht fluoreszieren seine Kristalle selbst sowie deren Lösungen stark blaugrün. Durch Ansäuern wird das Reduktionsprodukt sofort irreversibel zerstört. So scheint also folgende Reaktion sichergestellt zu sein:



Auch die Reduktion des p-Phenanthrolin-di-jodmethylenates (V) verfolgten wir zuerst manometrisch. Dabei ergab sich die überraschende Tatsache, dass statt der erwarteten 2 Mol Wasserstoff pro Mol Anlagerungsverbindung nur ein Mol H₂ aufgenommen wurde. Es entwickelten sich nämlich 0,94 cm³ CO₂ statt der (für 1 Mol H₂) berechneten Menge 0,96 cm³ CO₂. Beim präparativen Ansatz verfärbte sich die soda-alkalische Lösung des p-Phenanthrolin-dijodmethylenates (V) nach Zusatz des Na₂S₂O₄ sofort zu einer purpurroten Lösung, der sich aber durch keine organischen Lösungsmittel eine Substanz entziehen liess. Auch dieser Umstand beweist, dass sich bei der Reduktion des p-Phenanthrolin-di-jodmethylenates ein analoges Reduktionsprodukt bildet wie beim γ,γ' -Dipyridyl-dijodmethylat, dessen Formel also auch semichinoid (VI) oder durch die mesomeren Grenzzustände (III und IV) dargestellt werden kann:



Die Reduktion verläuft also folgendermassen:



Um eine noch bessere Einsicht in den Verlauf dieser Reaktion zu erlangen, haben wir versucht die Reduktion potentiometrisch zu verfolgen, indem wir zu der abgepufferten Lösung des p-Phenanthrolin-di-jodmethyلاتes Natriumhyposulfitlösung fliessen liessen und die fortschreitende Reaktion durch Messung des Reduktionspotentials beobachteten. Trotzdem die ganze Titration unter Stickstoff-Atmosphäre stattfand und die Reaktionslösung durch einstündiges Einleiten von gereinigtem Stickstoff entlüftet und die Natriumhyposulfitlösung durch Zusatz von wenig NaOH stabilisiert worden war, konnten wir keine eindeutigen Titrationskurven erhalten. Jedes Mal nach Zugabe des Reduktionsmittels entstand sofort ein sehr stark negatives Potential, das am Anfang ganz beträchtlich, nach einigen Minuten nur noch wenig abnahm, aber doch nie konstant blieb.

Eindeutige Titrationsresultate konnten wir nicht erhalten, trotzdem jedes Mal nach Zugabe des Reduktionsmittels nach genau gleichen Zeitabständen abgelesen wurde. L. Michaelis⁶⁰ hatte bei der Titration von asym. Dimethyl-p-phenylendiamin und Tetramethyl-p-phenylendiamin mit einem Oxydationsmittel ähnliche Schwierigkeiten beobachtet und inkonstante Potentiale erhalten. Er wies darauf hin, dass die Schwierigkeit in den meisten dieser Fälle auf der Tatsache beruht, dass die Zwischenprodukte (in unseren Versuchen die durch Farbänderung angezeigte semichinoide Stufe) in der Regel in wässriger Lösung nicht sehr stabil sind, sondern irreversiblen Reaktionen unterliegen und dadurch bewirken, dass die Potentiale nie konstant werden.

Unser negatives Resultat steht übrigens auch im Einklang mit den Erfahrungen, die H. Hellström⁵ machte, denn er fand, dass direkte Potentialmessungen im System Cozymase—Hydrosulfit schwer durchzuführen sind, weil die Einstellung des Gleichgewichtes so träge verläuft, dass bei Zusatz von Hydrosulfit das Potential einseitig von diesem Reduktionsmittel bestimmt wird. Versuchte er umgekehrt von CoH_2 aus das Gleichgewicht im pH Optimum der Reoxydation zu erreichen, so fand er, dass die Einstellung des Potentials auf einen konstanten Wert ebenfalls sehr träge vor sich geht.

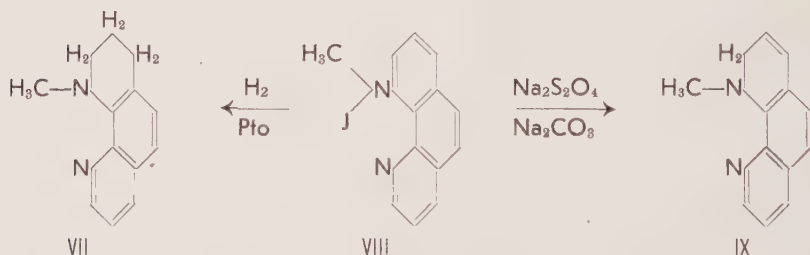
Analog zum p-Phenanthrolin-jodmethylat stellten wir aus o-Phenanthrolin das Monojodmethylat dar. Ein Dijodmethylat bildete sich nicht.

Bei der Reduktion des o-Phenanthrolin-mono-jodmethyلاتes (VIII) mit Natriumhyposulfit in soda-alkalischer Lösung tritt ein Farbumschlag von gelb nach rot ein. Wir erhielten aber nur sehr wenig o-Dihydro-Verbindung, die zudem noch so zersetzlich war, dass wir sie, trotzdem sie kristallisierte, nicht in reiner Form isolieren konnten. Dieses N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin (IX)

reduziert Silbernitratlösung schon in der Kälte, schneller beim Erwärmen, und seine alkoholische Lösung fluoresziert im Ultraviolettlicht grün, auch nach Zusatz von Alkali; hingegen verschwindet diese Fluoreszenz nach dem Ansäuern, da die Substanz dabei zerstört wird.

Wurde o-Phenanthrolin-jodmethylat (VIII) mit Wasserstoff und Platinoxid bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert, so nahm es pro Mol Jodmethylat 2 Mol H_2 auf, so dass also zweifellos das N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodid entsteht.

Aus diesem Hydrojodid konnten wir die freie Base, das N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin (VII) isolieren, das in ätherischer Lösung im Ultraviolettlicht blaugrün fluoresziert und sich in salzsäurehaltigem Wasser mit gelber Farbe löst.



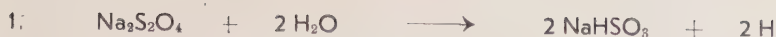
Aus dem N-Methyl-tetrahydro-o-Phenanthrolin-hydrojodid konnten wir durch Erhitzen mit Methyljodid das erwartete N-Methyl - tetrahydro-o - Phenanthrolin - hydrojodid - jodmethylat nicht erhalten.

DIE MANOMETRISCHE REDUKTIONSMETHODE NACH O. WARBURG

Nach O. Warburg und W. Christian¹² kann man das Coferment statt durch Hexosemonophosphorsäure in neutraler Lösung und bei Zimmertemperatur auch mit Natriumhyposulfit reversibel hydrieren.

Das dabei entstehende Dihydro-Coferment unterscheidet sich in nichts von dem durch Hydrierung mit Hexosemonophosphorsäure entstandenen.¹⁴

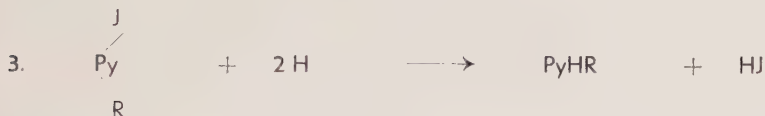
Bei der Reduktion entsteht aus dem neutralen Natriumhydrosulfit saures Sulfit:



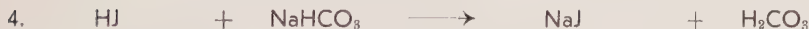
Geht die Reaktion in Bicarbonatlösung vor sich, so wird Kohlensäure ausgetrieben:



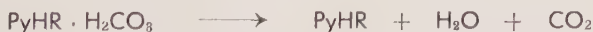
Wie aus dieser Gleichung ersichtlich ist, zeigt ein Molekül ausgetriebener Kohlensäure 1 Atom Wasserstoff an, so dass aus der Geschwindigkeit der CO_2 -Entwicklung auf die Reduktionsgeschwindigkeit geschlossen werden kann, denn der in Gleichung 1 entstandene Wasserstoff kann nun das Pyridiniumsalz hydrieren:



Wobei sich der Halogenwasserstoff mit Bicarbonat umsetzt:



Ist die Dihydro-pyridin-Verbindung eine starke Base, so kann sie mit der Kohlensäure aus Gleichung 4 ein Pyridinium-Salz $\text{PyHR} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ bilden; ist ihre Basizität aber gering, wie bei hochmolekularen Aminen, z. B. N-Lauryl- oder N-Tetradecyldihydro-pyridinium,⁴³ so kann sich infolge erheblicher Dissoziation:



die Kohlendioxydmenge um einen unbestimmbaren Betrag vergrössern, so dass die Reduktion unübersichtlich wird.

Auch die Konzentration der Bicarbonatlösung spielt eine grosse Rolle, auch wenn sie nur 5 0/0ig ist, wie wir sie meist verwendeten, weil infolge Aenderung des Sättigungsgrades bei Zugabe der Substanz zur Lösung, im Lösungsmittel gelöste Kohlensäure abgegeben wird, was auch wieder die Genauigkeit dieser Methode beeinträchtigen kann.

Auch *E. Haas*¹¹ weist darauf hin, dass störende Sekundärreaktionen zu berücksichtigen sind.

Experimenteller Teil

Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat

2,0 g fein pulverisiertes Pyridin-3-sulfonsäure-amid⁶¹ (es ist nach dieser Vorschrift in guter Ausbeute zu erhalten, wenn darauf geachtet wird, dass das Pyridinsulfochlorid nicht mit feuchter Luft in Berührung kommt, da es sehr leicht zersetzlich ist) wurden mit 13,8 g Methyljodid im Bombenrohr 7 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Methyljodids nahmen wir den Rückstand in 2 cm³ heissem Wasser auf, fügten 8 cm³ Alkohol und hierauf 40–60 cm³ Aether hinzu. Das dadurch ausgefällte rohe Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert und zeigte dann einen Smp. von 168–169° (unkorr.), Ausbeute 1,2 g. Es ist in kaltem Alkohol schwer, in heissem leicht löslich.

C ₆ H ₉ O ₂ N ₂ SJ (300)	Ber.	C 24,00	H 3,02	J 42,30 %
	Gef.	C 24,26	H 3,50	J 42,29 %

Manometrische Messung der Reduktion des Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylates;³⁹

In einer Schüttelapparatur wurden 5 cm³ einer 5-proz., kurz vor dem Versuch mit CO₂ gesättigten Natriumbicarbonatlösung mit 110 mg Natriumhyposulfit, Na₂S₂O₄ · 2 H₂O, versetzt und in Kohlendioxidatmosphäre bis zur Volumenkonstanz bewegt. Dann kippten wir mittels einer Auslösevorrichtung 15,0 mg Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat, gelöst in 0,5 cm³ Wasser, das 27 mg Natriumbicarbonat enthielt, hinzu.

Temperatur: 297,8° (abs.)

Druck: 724,5 mm

Molekulargewicht: 300

Berechnete Menge (wobei immer mit 2 Mol CO₂ pro Mol Anlagerungsverbindung gerechnet wird):

$$\frac{15,0 \times 44,8 \times 760 \times 297,8}{300 \times 724,5 \times 273} = 2,57 \text{ ccm CO}_2$$

Zeit in Min.	ccm CO ₂	% Umsatz	Zeit in Min.	ccm CO ₂	% Umsatz
0	0	0	7	2,36	91,7
1	1,01	39,3	9	43	94,6
2	59	61,8	13	50	97,3
3	83	71,2	23	43	94,6
5	2,18	84,8	43	49	97,2

Bei einer zweiten manometrischen Messung entwickelten sich innert 20 Minuten $2,83 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2$ statt der berechneten Menge von $2,73 \text{ cm}^3 \text{ CO}_2$.

Somit verlief die Reduktion zum N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid praktisch quantitativ.

N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid

0,8 g Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodmethylat und 2,6 g wasserfreies Natriumcarbonat wurden in 20 cm^3 kaltem Wasser gelöst, wobei eine tiefgelbe Lösung entstand. Unter Durchleiten von gereinigtem Stickstoff trug man in diese 2,4 g festes Natriumhyposulfit ein. Bald nachdem dieses sich gelöst hatte, begann sich die Lösung zu trüben und nach kurzer Zeit setzte Kristallisation ein. Nach 2 Stunden haben wir die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 26,4 mg. Diese Verbindung ist das N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid, das bei 115° (unkorr.) schmilzt. Sie reduziert Silbernitrat in der Kälte momentan.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (174,1)	Ber.	C 41,35	H 5,78 %
	Gef.	C 41,00	H 5,55 %

Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodäthylat

Zur Darstellung dieser Verbindung wurden 2,0 g Pyridin-3-sulfonsäure-amid mit 11,6 g Aethyljodid im Bombenrohr 8 Stunden auf 100° erhitzt. Das überschüssige Aethyljodid wurde abdestilliert und der Rückstand in wenig heissem Wasser aufgenommen und Alkohol dazugegeben. Die Hauptmenge des Jodäthylates haben wir durch Zugabe von Aether ausgefällt. Die alkoholisch-aetherische Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand zur Entfernung von Pyridin-3-sulfonsäure-amid dreimal mit Benzol ausgekocht und der ungelöste Anteil mit der Hauptmenge vereinigt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodäthylat bei 165° (unkorr.); Ausbeute 1,2 g.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{SJ}$ (314,1)	Ber.	C 26,74	H 3,53	J 40,41 %
	Gef.	C 26,93	H 3,62	J 40,33 %

N-Aethyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid

Die Lösung von 0,8 g Pyridin-3-sulfonsäure-amid-jodäthylat und 2,8 g Soda in 20 cm^3 kaltem Wasser wurde mit 2,4 g Natriumhyposulfit versetzt und dabei immer unter Stickstoff-Atmosphäre gehalten. Sie trübte sich bald, worauf ein geringer Niederschlag ausfiel, den wir nach einer Stunde abgenutscht haben. Die Re-

aktionslösung haben wir 10 mal mit je 20 cm³ Aether ausgezogen und die getrockneten Aetherauszüge zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende rohe N-Aethyl-o-dihydro-pyridin-3-sulfonsäure-amid schmolz nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol bei 94—95° (unkorr.); Ausbeute 16 mg.

C ₇ H ₁₂ O ₂ N ₂ S (188,1)	Ber.	C 44,64	H 6,43 %
	Gef.	C 44,41	H 6,47 %

N-Brom-tetracetyl-glucosido-pyridin-3-sulfonsäure-amid

Um diese Verbindung darzustellen, lösten wir 2,0 g Pyridin-3-sulfonsäure-amid und 5,0 g Acetobromglucose⁶² bei Zimmer-temperatur in 15 cm³ Dioxan und liessen diese Lösung 2 Tage bei 30° stehen.

Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, einmal mit 5 cm³ Dioxan und nachher zweimal mit je 5 cm³ Benzol kurz ausgekocht und schliesslich aus wenig abs. Alkohol zweimal umkristallisiert. Die in feinen, weissen Nadelchen auskristallisierte Verbindung ist das Pyridin-3-sulfonsäure-amid-hydrobromid, das bei 199-200° (unkorr.) unter Bräunung schmolz; Ausbeute 200 mg.

C ₅ H ₇ O ₂ N ₂ SBr (239)	Ber.	C 25,10	H 2,95 %
	Gef.	C 25,20	H 3,05 %

Die Dioxan-Reaktionslösung wurde auf die Hälfte eingengt und erneut zur Kristallisation hingestellt. Aber auch die zweite Fraktion erwies sich nach dem Umkristallisieren als Hydrobromid.

Nach nochmaliger Einengung erstarrte die Dioxan-Mutterlauge zu einem Kristallbrei, der nach dem Absaugen mehrmals mit Benzol ausgekocht wurde. Aus diesen Benzolanszügen liess sich reines Pyridin-3-sulfonsäure-amid zurückgewinnen. Durch fraktionierte Kristallisation und zweimalige Umkristallisation aus Alkohol konnte aus dem Kristallbrei schliesslich wenig N-Brom-tetracetyl-glucosido-pyridin-3-sulfonsäure-amid vom Smp. 150—151° (unkorr.) erhalten werden.

C ₁₉ H ₂₅ O ₁₁ N ₂ SBr (569,2)	Ber.	C 40,06	H 4,43 %
	Gef.	C 40,05	H 4,51 %

Manometrisch gemessene Reduktion des N-Brom-tetracetyl-glucosido-pyridin-3-sulfonsäure-amids:

1. Versuch:

Einwage: 29,8 mg	Druck: 724,7 mm
Molekulargewicht: 569,2	Temperatur: 288,9°
Berechnete Menge: 2,61 cm ³ CO ₂	
Gefundene Menge: 1,87 cm ³ CO ₂ innert 360 Minuten.	

2. Versuch:

Einwage: 29,1 mg

Druck: 730,0 mm

Temperatur: 288,9°

Berechnete Menge: 2,53 cm³ CO₂

Gefundene Menge: 1,16 cm³ CO₂ innert 45 Minuten.

3. Versuch:

Einwage: 26,3 mg

Druck: 726,4 mm

Temperatur: 290,6°

Berechnete Menge: 2,31 cm³ CO₂

Gefundene Menge: 0,77 cm³ CO₂ innert 150 Minuten.

Bei der Reduktion dieser Verbindung erhielten wir also keine mit der Erwartung übereinstimmende Resultate. Wegen zu geringer Menge an reiner Substanz mussten wir von einer präparativen Darstellung der Dihydroverbindung absehen.

Reduktion des N-Methyl-diphenylamin-jodmethyldates

Aus Methyl-diphenylamin⁶³ wurde über das Dimethylsulfat-Anlagerungsprodukt das Methyl-diphenylamin-jodmethyldat⁶⁴ vom Smp. 145° dargestellt.

C₁₄H₁₆NJ (325)

Ber. C 51,69 H 4,96 N 4,31 %

Gef. C 51,62 H 4,90 N 4,61 %

Manometrische Messung der Reduktion des N-Methyl-diphenyl-amin-jodmethyldates:

1. Versuch:

Einwage: 7,2 mg

Druck: 728,5 mm

Molekulargewicht: 325

Temperatur: 288,9°

Berechnete Menge: 1,10 cm³ CO₂

Gefundene Menge: 0,16 cm³ CO₂ innert 60 Minuten.

2. Versuch:

Einwage: 8,8 mg

Druck: 709,7 mm

Temperatur: 288,8°

Berechnete Menge: 1,38 cm³ CO₂

Gefundene Menge: 0,12 cm³ CO₂ innert 120 Minuten.

In 5-proz. Natriumbicarbonatlösung liess sich diese Verbindung mit Natriumhyposulfit also nicht reduzieren.

Versuch der Reduktion des 2,4-Dimethyl-oxazol-jodmethyldates

Im Bombenrohr wurden 1,3 g 2,4-Dimethyl-oxazol¹⁶⁵ mit 10 g Methyljodid 3 Stunden lang auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir die nadelförmigen Kristalle abgesaugt. Das 2,4-Di-

methyl-oxazol-jodmethylat wurde fünfmal aus abs. Alkohol umkristallisiert; Ausbeute 0,24 g.

C ₆ H ₁₀ ONJ (239)	Ber.	C 30,13	H 4,18	J 53,14 %
	Gef.	C 30,59	H 3,98	J 55,50 %

Manometrische Messung der Reduktion des 2,4-Dimethyl-oxazol-jodmethylates:

Einwage: 8,2 mg	Druck: 726,8 mm
Molekulargewicht: 239	Temperatur: 290,2°
Berechnete Menge: 1,71 cm ³ CO ₂	
Gefundene Menge: 0,10 cm ³ CO ₂ innert 250 Minuten.	

Das 2,4-Dimethyl-oxazol-jodmethylat konnte also mit Natriumhyposulfit in bicarbonat-alkalischer Lösung nicht reduziert werden.

Reduktion des Pyridin-3-aldehyd-jodmethylates

Indem wir Pyridin-3-aldehyd⁶⁶ bei Zimmertemperatur mit Methyljodid reagieren liessen, stellten wir das Pyridin-3-aldehyd-jodmethylat⁶⁶ dar. Nach der fraktionierten Kristallisation aus n-Propylalkohol und Essigester schmolz die Verbindung bei 172—173° (unkorr.).

C ₇ H ₈ ONJ (249)	Ber.	C 33,73	H 3,21	J 51,00 %
	Gef.	C 33,98	H 3,13	J 50,91 %

Manometrische Messung der Reduktion des Pyridin-3-aldehyd-jodmethylates:

Einwage: 4,6 mg	Druck: 726,7 mm
Molgewicht: 249	Temperatur: 292,0°
Berechnete Menge: 0,92 cm ³ CO ₂	
Gefundene Menge: 1,05 cm ³ CO ₂ innert 120 Minuten.	

Es bildet sich demnach zweifellos der N-Methyl-o-dihydropyridin-3-aldehyd, den wir aber nicht kristallisiert erhalten konnten.

Reduktion des Pyridin-3-aethylenglykolacetal-jodmethylates

Beim ersten Ansatz zur Darstellung des Pyridin-3-aldehyd-jodmethylates hatten wir 1,8 g durch etwas Aethylenglykol unreinigtem Pyridin-3-aldehyd mit 8,0 g Methyljodid 2 Stunden auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt des Bombenrohrs mit Aether ausgeschüttelt, wobei ein dickflüssiges Oel ungelöst zurück blieb. Um den Pyridin-3-aldehyd herauszulösen, wurde dieses Oel mit Chloroform behandelt. Der ungelöste Anteil wurde zweimal aus abs. Alkohol und einmal aus Propylalkohol umkristallisiert. Die Verbindung ist das Pyridin-

3-äthylenglykol-acetal-jodmethylat vom Smp. 175—176° (unkorr.); Ausbeute 0,23 g.

$C_9H_{12}O_2NJ$ (293)	Ber.	C 36,86	H 4,09	J 43,32	N 4,78%
	Gef.	C 36,69	H 4,05	J 43,90	N 4,73%

Manometrische Messung der Reduktion des Pyridin-3-äthylenglykolacetal-jodmethylates:

Innerhalb einer Stunde konnte keine Volumenänderung beobachtet werden. Diese Verbindung liess sich somit mit Natriumhyposulfit nicht reduzieren.

N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolin

Ueber das p-Phenanthrolin⁶⁷ erhielten wir durch Anlagerung von Methyljodid das p-Phenanthrolin-mono-jodmethylat.⁶⁸

Manometrische Messung der Reduktion des p-Phenanthrolin-mono-jodmethylates:

Einwage: 6,8 mg	Druck: 729,5 mm
Molgewicht: 340	Temperatur: 287,0°
Berechnete Menge: 0,98 cm ³ CO ₂	
Gefundene Menge: 1,04 cm ³ CO ₂ innert 375 Minuten.	

Diese Verbindung liess sich demnach mit Natriumhyposulfit quantitativ reduzieren.

Präparative Reduktion des p-Phenanthrolin-mono-jodmethylates:

2,0 g p-Phenanthrolin-mono-jodmethylat und 4,0 g wasserfreie Soda wurden in 60 cm³ Wasser eingetragen. Zu dieser Lösung wurden 4,0 g festes Natriumhyposulfit gegeben, worauf sofort eine dunkelrote Lösung entstand. Beim halbstündigen Stehen fiel ein brauner Niederschlag aus. Darauf haben wir die Lösung mehrmals mit peroxydfreiem Aether (mit insgesamt ca. 1 Liter) ausgezogen und den Aetherextrakt im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus heissem Alkohol mit wenig Wasserzusatz umkristallisiert. Ausbeute 50 mg.

Das so gewonnene N-Methyl-o-dihydro-p-phenanthrolin bildet gelbe Kristalle, die bei 117—118° schmelzen (im zugeschmolzenen und evakuierten Schmelzpunktsröhrchen, uncorr.). Es reduziert Silbernitratlösung stark, besonders schnell nach kurzem Erwärmen. Seine ätherische Lösung fluoresziert schon im Tageslicht grün; im Ultraviolettlicht fluoreszieren seine Kristalle sowie auch die alkoholische Lösung stark blaugrün. Durch Säuren wird sie sofort irreversibel zerstört.

$C_{13}H_{12}N_2$ (196,1)	Ber.	C 79,59	H 6,17%
	Gef.	C 79,50	H 6,52%

Reduktion des *p*-Phenanthrolin-di-jodmethyلاتes

p-Phenanthrolin-di-jodmethylat stellten wir nach *Kaufmann* und *Radosevic*⁶⁸ dar.

Manometrische Messung der Reduktion des *p*-Phenanthrolin-di-jodmethyلاتes:

Einwage: 9,4 mg

Druck: 732,7 mm

Molgewicht: 482

Temperatur: 289,0°

Berechnete Menge (2 Mol CO₂ oder 1 Mol H₂ pro Mol Di-jodmethylat): 0,96 cm³ CO₂

Gefundene Menge: 0,94 cm³ CO₂ innert 105 Minuten.

Zeit in Min.	ccm CO ₂	% Umsatz	Zeit in Min.	ccm CO ₂	% Umsatz
0	0	0	30	0,72	75,0
2	0,39	40,6	60	0,81	84,4
4	0,54	56,3	75	0,94	98,0
6	0,59	61,5	90	0,92	96,0
10	0,62	64,5	105	0,94	98,0
20	0,65	67,7			

Dieser Reduktionsversuch beweist, dass für ein Mol Dijodmethylat nur ein Mol Wasserstoff verbraucht wird.

Bei der präparativen Reduktion des *p*-Phenanthrolin-dijodmethyلاتes entstand aus der gelben, bicarbonat-alkalischen Lösung bei Zugabe des Natriumhyposulfits sofort eine dunkelrote Lösung, der sich mit organischen Lösungsmitteln keine Substanz entziehen liess.

p-Phenanthrolin-monochloressigester

Diese Verbindung konnten wir nicht erhalten, als wir erstens ein Gemisch von *p*-Phenanthrolin und Chloressigester 30 Minuten oder beim zweiten Ansatz 3 Stunden auf 60° erwärmten; oder als wir beim dritten Versuch die benzolische Lösung dieses Gemisches 7 Stunden auf 80—90° erwärmten; auch nicht, als wir beim vierten Versuch dieses Gemisch von *p*-Phenanthrolin und Chloressigester im Bombenrohr 3 Stunden auf 140° oder beim fünften Ansatz 8 Stunden lang auf 80° erhitzten.

o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat

Darstellung des *o*-Phenanthrolins:

Ein Gemisch von 40 g *o*-Phenylendiamin, 200 g Glycerin, 130 g Meta-Arsensäure und 240 g conc. Schwefelsäure wurden in einem 2 Liter Rundkolben mit Steigrohr auf einem Babotrichter 7 Stunden lang zu leichtem Sieden erhitzt, bis es zum Schluss stark aufschäumte. Nach dem Erkalten haben wir die Lösung

mit Ammoniak alkalisch gemacht und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Darauf wurde der Rückstand mit Benzol ausgezogen und nach dem Abdestillieren des Benzols der braune Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Die weissen Kristalle schmolzen bei 101° (unkorr.). Ausbeute 8,6 g.

5,0 g o-Phenanthrolin wurden in 50 cm^3 Alkohol gelöst und mit 2,0 g Methyljodid 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich gelbe Nadeln aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat bei 210° (unkorr.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{J}$ (322,1)

Ber.	C 48,42	H 3,45 %
Gef.	C 48,03	H 3,41 %

o-Phenanthrolin-di-jodmethylat konnten wir nicht erhalten, als wir beim ersten Ansatz o-Phenanthrolin in Alkohol gelöst mit einem grossen Ueberschuss von Methyljodid im Bombenrohr 8 Stunden auf 100° erhitzten; oder als wir beim zweiten Versuch o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat mit einem Ueberschuss von Methyljodid im Bombenrohr 16 Stunden auf 100° erhitzten; auch nicht, als wir beim dritten Ansatz in Analogie zur Herstellung des p-Phenanthrolin-di-jodmethylenes an das o-Phenanthrolin Dimethylsulfat anlagerten und dessen wässrige Lösung mit Kaliumjodidlösung versetzten, denn es fiel nur ein gelber Niederschlag aus, der sich nach dem Umkristallisieren als Monojodmethylat erwies.

N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin

In eine Aufschlammung von 2,0 g o-Phenanthrolin-mono-jodmethylat und 5,0 g Soda in 50 cm^3 Wasser trugen wir unter Kühlung 2,5 g Natriumhyposulfit ein. Dabei trat langsam ein Farbumschlag von gelb nach rot ein. Nach halbstündigem Stehen haben wir die rote Lösung in mehreren Portionen mit insgesamt 1 Liter peroxydfreiem Aether ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Aethers wurde der geringe Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen und tropfenweise Wasser bis zu einer leichten Trübung zugesetzt. Das auskristallisierte N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin wurde nochmals aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute sehr klein.

Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen fing das rohe N-Methyl-o-dihydro-o-phenanthrolin schon oberhalb 80° an sich etwas braun zu färben, worauf es bei ca. 150° schwarz wurde und schliesslich zwischen 170 — 177° schmolz. Es reduziert Silbernitratlösung stark, schneller beim Erwärmen. Seine alkoholische Lösung fluoresziert im Ultraviolettlicht grün, auch nach Zusatz von Alkali; hingegen verschwindet die Fluoreszenz nach dem An-

säuern mit Schwefelsäure, da auch diese Dihydroverbindung durch Säure zerstört wird.

$C_{13}H_{12}N_2$ (196,1)	Ber.	C 79,58	H 6,17 %
	Gef.	C 78,96	H 6,92 %

N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin

2,0 g o-Phenanthrolin-jodmethylat wurden in 50-proz. Alkohol mit Wasserstoff und Platinoxid bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck reduziert, wobei pro Mol Jodmethylat 2 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Dabei färbte sich die anfangs hellgelbe Lösung während der Reduktion goldgelb. Sie wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal aus Wasser umkristallisiert. Das N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodid war etwas hygroskopisch und schmolz bei 184° (unkorr.); Ausbeute 1,5 g.

$C_{13}H_{15}N_2J$ (326,1)	Ber.	C 47,83	H 4,63 %
	Gef.	C 47,90	H 4,71 %

Die wässrige Lösung des Hydrojodids haben wir mit Ammoniak alkalisch gemacht und die Base mit Aether extrahiert. Nach dem Verdampfen des Aethers ging sie unter 0,05 mm Druck bei einer Luftbadtemperatur von 120—125° über. Nach dreimaliger Destillation wurde das N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin rein erhalten. Im Ultraviolettlicht fluoresziert es gelblichgrün, in ätherischer Lösung blaugrün. In salzsäurehaltigem Wasser löst sich die Base mit gelber Farbe.

$C_{13}H_{14}N_2$ (198,1)	Ber.	C 78,76	H 7,11 %
	Gef.	C 78,89	H 7,40 %

Es gelang uns nicht durch 24-stündiges Erhitzen der alkoholischen Lösung des N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodids mit einem grossen Ueberschuss von Methyljodid im Bombenrohr auf 100° das erwartete N-Methyl-tetrahydro-o-phenanthrolin-hydrojodid-jodmethylat zu erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. H. v. Euler und E. Adler, Z. physiol. Ch. 238, 233 (1936).
2. H. v. Euler, H. Albers und F. Schenk, Z. physiol. Ch. 240, 113 (1936).
3. H. v. Euler, E. Adler und H. Hellström, Z. physiol. Ch. 241, 239 (1936).
4. E. Adler, H. Hellström und H. v. Euler, Z. physiol. Ch. 242, 225 (1936).
5. H. Hellström, Z. physiol. Ch. 246, 155 (1937).
6. H. v. Euler, P. Karrer und E. Usteri, Helv. 25, 323 (1942).
7. O. Warburg und W. Christian, Bioch. Z. 275, 212, 464 (1934).
8. O. Warburg, W. Christian und A. Griese, Bioch. Z. 279, 143 (1935).
9. O. Warburg und W. Christian, Bioch. Z. 285, 156 (1936).
10. O. Warburg und W. Christian, Bioch. Z. 287, 291 (1936).
11. E. Haas, Bioch. Z. 285, 368 (1936).
12. O. Warburg, W. Christian und A. Griese, Bioch. Z. 282, 157 (1935).
13. P. Karrer und O. Warburg, Bioch. Z. 285, 296 (1936).
14. O. Warburg und W. Christian, Helv. 19, 79 E (1936).
15. P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz und U. Solmssen, Helv. 19, 811 (1936).
16. P. Karrer, B. H. Ringier, J. Büchi, H. Fritzsche und U. Solmssen, Helv. 20, 55 (1937).
17. P. Karrer und F. Benz, Helv. 19, 1028 (1936).
18. P. Karrer, G. Schwarzenbach und G. E. Utzinger, Helv. 20, 72 (1937).
19. P. Karrer und F. J. Stare, Helv. 20, 418 (1937).
20. P. Karrer und B. H. Ringier, Helv. 20, 622 (1937).
21. P. Karrer, F. W. Kahnt, R. Epstein, W. Jaffé und T. Jshii, Helv. 21, 233 (1938).
22. P. Karrer, T. Jshii, F. W. Kahnt und J. van Bergen, Helv. 21, 1174 (1938).
23. H. Erlenmeyer und W. Würzler, Helv. 25, 249 (1942).
24. E. F. Möller und L. Birkhofer, B. 75, 1108, 1118 (1942).
25. H. v. Euler, B. 75, 1876 (1942); Ark. Kem. Serie B. 16, Nr. 5 (1943).
26. H. Mellwain, Brit. J. Exp. Pathol. 21, 136 (1940).
27. A. Lwoff, F. Nitti, J. Tréfouël und V. Hamon, Ann. Inst. Pasteur 67, 9 (1941).
28. P. Fildes, Brit. J. Exp. Pathol. 21, 67 (1940); Lancet 238, 955 (1940).
29. T. C. Stamp, Lancet 237, 10 (1939).
30. J. McIntosh und L. E. H. Whitby, Lancet 236, 431 (1939).
31. H. N. Green, Brit. J. Exp. Pathol. 21, 38 (1940).
32. D. D. Woods, Brit. J. Exp. Pathol. 21, 74 (1940).
33. F. R. Selbie, Brit. J. Exp. Pathol. 21, 90 (1940).
34. R. Kuhn, Die Chemie 55, 1 (1942); B. 74, 1617 (1941).
35. P. Karrer und H. Ruckstuhl, Bl. Schweiz. Med. Wiss. Vol. I, 236 (1945).
36. E. Adler, H. v. Euler und Skarzynski, Ark. Kem. Serie A. 16, Nr. 9 (1942); 17, Nr. 1 (1943).
37. P. Längler und H. Martin, Schweiz. med. Wschr. 73, 399 (1943).
38. M. Allgöwer, Helv. Physiol. Pharmac. Acta 2, 569 (1944).
39. B. H. Ringier, Dissertation, Zürich 1939.
40. G. E. Utzinger, Dissertation, Zürich 1939.
41. T. Jshii, Dissertation, Zürich 1939.
42. R. Epstein, Dissertation, Zürich 1940.
43. F. W. Kahnt, Dissertation, Zürich 1941.
44. P. Karrer und A. Widmer, Helv. 9, 461 (1926).
45. P. Karrer, Bl. de la Soc. chim. de Paris 1947, 147.
46. E. F. Möller und K. Schwarz, B. 74, 1612 (1941).
47. R. Kuhn, Die Chemie 57, 37 (1944).
48. W. K. S. Wallersteiner, Nature 151, 586 (1943).
49. E. Weitz, Th. König und L. v. Wistinghausen, B. 57, 153 (1924).
50. O. Mumm und G. Hingst, B. 56, 2301 (1923).
51. O. Mumm, O. Roder und H. Ludwig, B. 57, 865 (1924).

52. O. Mumm und H. Ludwig, B. 59, 1605 (1926).
53. O. Mumm, A. 443, 272 (1925).
54. A. Hantzsch, A. 215, 1 (1882).
55. O. Kuckert, B. 18, 618 (1885).
56. L. Michaelis, J. Biol. Ch. 92, 211 (1931); 91, 355 (1931); Naturwiss. 19, 461 (1931).
57. B. Elema, R. 52, 569 (1933).
58. R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg, B. 67, 361 (1934).
59. E. Weitz und R. Ludwig, B. 55, 395, 2864 (1922).
60. L. Michaelis, Am. Soc. 53, 2953 (1931).
61. G. Machek, M. 72, 77 (1939).
62. E. Fischer, B. 49, 584 (1916).
63. F. Ullmann, A. 327, 113 (1903); H. Wieland, B. 52, 890 (1919).
64. S. Gadomska und H. Decker, B. 36, 2487 (1903).
65. A. Schuftan, B. 28, 3071 (1895); M. Oesterreich, B. 30, 2255 (1897).
66. L. Panizzon, Helv. 24, 26 E (1941).
67. C. R. Smith, Am. Soc. 52, 400 (1930).
68. A. Kaufmann und R. Radosevic, B. 42, 2612 (1909).
69. P. Karrer und F. Blumer, Helv. 30, 1157 (1947).

Curriculum vitae

Am 17. Oktober 1920 wurde ich in Horgen geboren. Ich bin Bürger von Horgen und Marthalen. In meinem Geburtsort besuchte ich die Primar- und Sekundarschule. Darauf trat ich in die Oberreal-Abteilung des Freien Gymnasiums in Zürich über, wo ich im Sommer 1940 die eidgenössische Maturitätsprüfung Typus C ablegte. Nach Beendigung der Rekrutenschule immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1940/41 an der Universität Zürich. Als propädeutisches Fach wählte ich Mathematik, als 2. Nebenfach Botanik, als 1. Nebenfach Physik und als Hauptfach Chemie. Ich legte die Prüfungen in diesen Fächern in Abteilungen ab. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit führte ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Karrer von Mitte Sommersemester 1945 bis Ende Sommersemester 1947 aus.

Das Studium wurde durch längere Aktivdienstperioden unterbrochen.

